

Dialog eLink: Order File History

Suspension compsns. for promoting hair growth - contg. 6-amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-pyrimidine derivs.

Patent Assignee: L'OREAL SA

Inventors: GROLLIER J; GROLLIER J F

Patent Family (21 patents, 16 countries)

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Update	Type
DE 3726177	A	19880211	DE 3726177	A	19870806	198807	B
GB 2194887	A	19880323	GB 198718612	A	19870806	198812	E
NL 198701853	A	19880301	NL 19871853	A	19870806	198813	E
SE 198703068	A	19880208				198813	E
AU 198776619	A	19880211				198814	E
FR 2602424	A	19880212	FR 198711207	A	19870806	198814	E
JP 63044512	A	19880225	JP 1987198011	A	19870807	198814	E
LU 86547	A	19880302	LU 86547	A	19860807	198815	E
DK 198704136	A	19880208				198818	E
PT 85488	A	19880817				198838	E
BE 1001044	A	19890620	BE 1987870	A	19870806	198928	E
ES 2007390	A	19890616	ES 19872315	A	19870806	198946	E
CH 675965	A	19901130				199051	E
GB 2194887	B	19910130				199105	E
IT 1211474	B	19891103				199145	E
CA 1294882	C	19920128				199211	E
DE 3726177	C	19920409	DE 3726177	A	19870806	199215	E
DK 168190	B	19940228	DK 19874136	A	19870807	199412	E
AT 198702693	A	19950615	AT 19872693	A	19871012	199529	NCE
AT 400515	B	19951215	AT 19872693	A	19871012	199605	NCE
SE 503269	C2	19960429	SE 19873068	A	19870806	199623	E

Priority Application Number (Number Kind Date): AT 19872693 A 19871012; LU 86547 A 19860807

Patent Details

Patent Number	Kind	Language	Pages	Drawings	Filing Notes

DE 3726177	A	DE	7	0	
SE 198703068	A	SV			
LU 86547	A	FR			
BE 1001044	A	FR			
CH 675965	A	DE			
CA 1294882	C	EN			
DE 3726177	C	DE	8		
DK 168190	B	DA			Previously issued patent DK 8704136
AT 400515	B	DE			Previously issued patent AT 8702693
SE 503269	C2	SV			

Alerting Abstract: DE A

Compsns. comprise 6-amino-1,2-dihydro-1-hydroxy -2-iminopyrimidine derivs. of formula (I) or their acid-addn. salts in a thickened aq. medium, the concn. of (I) being at least equal to the solubility limit in the aq. medium.

In (I), R1 = NR3R4; R3 and R4 = H, alkyl, alkenyl, alkaryl or cycloalkyl, or NR3R4 = aziridino, azetidino, pyrrolidino, piperidino, hexahydroazepino, heptamethyleneimino, octamethyleneimino, morpholino or 4-alkyl-1-piperazinyl, all opt. C-substd. by 1-3 lower alkyl, OH or alkoxy gps.; and R2 = H, lower alkyl, alkenyl, alkylalkoxy (sic), cycloalkyl, aryl, alkaryl, aralkyl, alkarylalkyl, alkoxyarylkalkyl or haloarylkalkyl.

(I) are described in US 4139619.

USE/ADVANTAGE - The compsns. are at least as effective as conventional solns., are non-irritant, provide better bioavailability of (I), are storage-stable and are non-greasy and non-sticky. Compsns. also reduce hair loss.

Equivalent Alerting Abstract:

DE C

Agent to promote the growth of hair and prevent hair loss comprises an aq. suspension including a pyrimidine deriv.

of formula (I) or its salt. Concn. of (I) is above the solubility of (I) in water so that the suspension contains micronised particles of (I), and the water is thickened e.g. polyacrylic acid or a cationic copolymer of a cellulose (deriv.) and a carboxy cpd. In (I), R1 is NR3R4 or an aziridinyl, azetidinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, hexahydroazepinyl, heptamethyleneimine, octamethyleneimine, morpholine or alkyl-4-piperazinidyl heterocyclic ring; R2 to H, alkyl, alkenyl, alkylalkoxy, cycloalkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, alkylarylalkyl, alkoxyaryl alkyl or haloarylkalkyl; R3 and R4 are each H, alkyl, alkenyl, alkylaryl or cycloalkyl. Heterocyclic gps. may be substd.

by 1-3 lower alkyl, OH or alkoxy gps. Pref. the micronised particles have average size of less than 80 microns, esp. less than 20 microns. (I) is pref. -amino-1,2,dihydro-1-hydr-imino-4-piperidinopyrimidine.
(IA).

USE/ADVANTAGE - (IA) is a known cpd. for stimulating hair growth and reducing hair loss.
Formulation preventse hair irritation and has a better appearance when applied to the hair and scalp.

USE/ADVANTAGE - (8pp)

International Classification (Main): A61K-007/06 **(Additional/Secondary):** A61K, A61K-031/50, A61K-031/505, C07D-239/50, C07D-403/12, C07D-405/04

Original Publication Data by Authority

Austria

Publication Number: AT 400515 B (Update 199605 NCE)

Publication Date: 19951215

Assignee: L'OREAL SA (OREA)

Language: DE

Application: AT 19872693 A 19871012 (Local application)

Priority: AT 19872693 A 19871012 (Local application)

Related Publication: AT 8702693 A (Previously issued patent)

Original IPC: A61K-7/06(A)

Current IPC: A61K-7/06(A)|AT 198702693 A (Update 199529 NCE)

Publication Date: 19950615

Assignee: L'OREAL SA (OREA)

Language: DE

Application: AT 19872693 A 19871012 (Local application)

Priority: AT 19872693 A 19871012 (Local application)

Original IPC: A61K-7/06(A)

Current IPC: A61K-7/06(A)

Australia

Publication Number: AU 198776619 A (Update 198814 E)

Publication Date: 19880211

Language: EN

Priority: LU 86547 A 19860807

Belgium

Publication Number: BE 1001044 A (Update 198928 E)

Publication Date: 19890620

Language: FR

Application: BE 1987870 A 19870806 (Local application)

Priority: LU 86547 A 19860807

Canada

Publication Number: CA 1294882 C (Update 199211 E)

Publication Date: 19920128

Assignee: L'OREAL SA (OREA)

Language: EN

Priority: LU 86547 A 19860807

Original IPC: A61K-7/06 A61K-31/50

Current IPC: A61K-7/06 A61K-31/50

Switzerland

Publication Number: CH 675965 A (Update 199051 E)

Publication Date: 19901130

Language: DE

Priority: LU 86547 A 19860807

Germany

Publication Number: DE 3726177 A (Update 198807 B)

Publication Date: 19880211

Mittel zur Foerderung und Stimulierung des Haarwachstums und zur Verringerung von Haarausfall auf Basis von Pyrimidin-Derivativen

Assignee: L'Oreal, Paris, FR (OREA)

Inventor: Grollier, Jean-Francois, Paris, FR

Agent: Kinzebach, W., Dipl.-Chem. Dr.phil.; Riedl, P., Dipl.-Chem Dr.rer.nat., Patentanwalt, 8000

Muenchen

Language: DE (7 pages, 0 drawings)

Application: DE 3726177 A 19870806 (Local application)

Priority: LU 86547 A 19860807

Original IPC: A61K-0/00 A61K-7/06 A61K-31/50 C07D-239/50 C07D-403/12 C07D-405/04

Current IPC: A61K-0/00 A61K-7/06 A61K-31/50 C07D-239/50 C07D-403/12 C07D-405/04

Claim: * 1. Mittel zur Forderung und Stimulierung des Haarwachstums und zur Verringerung von Haarausfall auf Basis von Pyrimidinderivaten, **dadurch g ekenzeichnet, ** dass es in einem im wesentlichen wassrigen, verdickten Milieu wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I): [CHE] wo rin R1 eine Gruppe der Formel [CHE] bedeutet, in der R3 und R4 ausgewahlt sind unter einem Wasserstoffatom, einer Alkylgruppe, die vorzugsweise e 1-4 Kohlenstoffatome aufweist, niedrigen Alkenyl-, Alkylaryl- oder Cy cloalkylgruppe, oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebund ein sind, einen Heterocycclus bilden konnen, der ausgewahlt ist unter ein er Aziridinyl-, Azetidinyl, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Hexahydroazepi nyl-, Heptamethyleneimin-, Octamethyleneimin-, Morphin- und Niedrigalkyl 1-4-piperazidinylgruppe, wobei die heterocyclischen Gruppen an den Kohl enstoffatomen durch 1-3 Niedrigalkyl-, Hydroxy- oder Alkoxygruppen subs tituiert sein konnen; R2 ausgewahlt ist unter einem Wasserstoffatom, ei ner niedrigen Alkyl-, Alkenyl-, Alkylalkoxy-, Cycloalkyl-, Aryl-, Alkyl aryl-, Arylalkyl-, Alkylarylkyl-, Alkoxyarylkyl- und Haloarylkylgruppe, oder ein kosmetisch oder pharmazeutisch annehmbares Saureadditio nssalz davon, in einer Konzentration enthalt, die wenigstens gleich der Loslichkeit der Verbindung der Formel (I) in dem Milieu ist. |DE 372 6177 C (Update 199215 E)

Publication Date: 19920409

Mittel zur Foerderung und Stimulierung des Haarwachstums und zur Verringerung von Haarausfall auf Basis von Pyrimidinderivaten

Assignee: L'Oreal, Paris, FR (OREA)

Inventor: Grollier, Jean-Francois, Paris, FR

Agent: Kinzebach, W., Dipl.-Chem. Dr.phil.; Riedl, P., Dipl.-Chem Dr.rer.nat., Pat.-Anwaelt e, 8000 Muenchen

Language: DE (8 pages)

Application: DE 3726177 A 19870 806 (Local application)

Priority: LU 86547 A 19860807

Original IPC: A61 K-7/06 A61K-31/50

Current IPC: A61K-7/06 A61K-31/50

Claim: * 1. Mittel zur Forderung und Stimulierung des Haarwachstums und zur Verringerung von Haarausfall auf Basis von Pyrimidinderivaten, **dadurch g ekenzeichnet,** dass es in einem im wesentlichen wasserigen, verdicktem Milieu wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I): [CHE] bedeutet, in der R3 und R4 ausgewählt sind unter einem Wasserstoffatom, einer Alkylgruppe, die vorzugsweise 1-4 Kohlenstoffatome aufweist, nie drigen Alkenyl-, Alkylaryl- oder Cycloalkylgruppe, oder zusammen mit de m Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Heterocyclus bilden können, der ausgewählt ist unter einer Aziridinyl-, Azetidinyl, Pyrrolid inyl-, Piperidinyl, Hexahydroazepinyl-, Heptamethylenimin-, Octamethyl enimin-, Morpholin- und Niedrigalkyl-4-piperazidinylgruppe, wobei die heterocyclischen Gruppen an den Kohlenstoffatomen durch 1-3 Niedrigalkyl-, Hydroxy- oder Alkoxygruppen substituiert sein können; R2 ausgewählt ist unter einem Wasserstoffatom, einer niedrigen Alkyl-, Alkenyl-, Alky lalkoxy-, Cycloalkyl-, Aryl-, Alkylaryl-, Arylalkyl-, Alkylarylalkyl-, Alkoxyarylalkyl- und Haloarylalkylgruppe, oder ein kosmetisch oder pharazeutisch annehmbares Saureadditionsalz davon in mikronisierter Form und in einer Konzentration enthält, die grosser ist als die Löslichkeit der Verbindung der Formel (I) in dem Milieu, so dass das wasserige verdickte Milieu wenigstens einen Teil der Verbindungen der Formel (I) in Form einer Suspension von Teilchen enthält.

Denmark

Publication Number: DK 168190 B (Update 199412 E)

Publication Date: 19940228

Assignee: L'OREAL SA (OREA)

Inventor: GROLLIER J

Language: DA

Application: DK 19874136 A 19870807 (Local application)

Priority: LU 86547 A 19860807

Related Publication: DK 8704136 A (Previously issued patent)

Original IPC: A61K-7/06(A) A61K-31/505(B)

Current IPC: A61K-7/06(A) A61K-31/505(B)|DK 198704136 A (Update 198818 E)

Publication Date: 19880208

Language: DA

Priority: LU 86547 A 19860807

Spain

Publication Number: ES 2007390 A (Update 198946 E)

Publication Date: 19890616

Language: ES

Application: ES 19872315 A 19870806 (Local application)

Priority: LU 86547 A 19860807

France

Publication Number: FR 2602424 A (Update 198814 E)

Publication Date: 19880212

Language: FR

Application: FR 198711207 A 19870806 (Local application)

Priority: LU 86547 A 19860807

Great Britain

Publication Number: GB 2194887 A (Update 198812 E)

Publication Date: 19880323

Language: EN

Application: GB 198718612 A 19870806 (Local application)

Priority: LU 86547 A 19860807|GB 2194887 B (Update 199105 E)

Publication Date: 19910130

Language: EN

Priority: LU 86547 A 19860807

Claim: A composition suitable for inducing and stimulating hair growth or for decreasing loss of hair which comprises in a thickened, essentially aqueous medium having a viscosity greater than 0.4 Pa.s, at least one compound of formula (I): in which: R1 denotes a group of formula $0NR_3R_4$ in which R3 and R4 are, independently, hydrogen, or an alkyl of 1 to 6 carbon atoms, alkenyl, alkylaryl or cycloalkyl group, or R3 and R4, together with the nitrogen atom to which they are attached, from a heterocycle, it being possible for the heterocycle to be substituted, on the carbon atoms, with 1 to 3 alkyl of 1 to 6 carbon atoms, hydroxy or alkoxy groups; and R2 denotes hydrogen, or an alkyl of 1 to 6 carbon atoms, alkenyl, alkylalkoxy, cycloalkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, alkylarylalkyl, alkoxyarylalkyl or haloarylalkyl group, or a cosmetically or pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof, in a concentration higher than its solubility limited in the medium, such that the thickened aqueous medium comprises at least some of the compound of formula (I) in suspension in the form of particles.

Italy

Publication Number: IT 1211474 B (Update 199145 E)

Publication Date: 19891103

Language: IT

Priority: LU 86547 A 19860807

Japan

Publication Number: JP 63044512 A (Update 198814 E)

Publication Date: 19880225

Language: JA

Application: JP 1987198011 A 19870807 (Local application)

Priority: LU 86547 A 19860807

Luxembourg

Publication Number: LU 86547 A (Update 198815 E)

Publication Date: 19880302

Language: FR

Application: LU 86547 A 19860807

Netherlands

Publication Number: NL 198701853 A (Update 198813 E)

Publication Date: 19880301

Language: NL

Application: NL 19871853 A 19870806 (Local application)

Priority: LU 86547 A 19860807

Portugal

Publication Number: PT 85488 A (Update 198838 E)

Publication Date: 19880817

Language: PT

Priority: LU 86547 A 19860807

Sweden

Publication Number: SE 503269 C2 (Update 199623 E)

Publication Date: 19960429

Assignee: L'OREAL SA (OREA)

Inventor: GROLLIER J F

Language: SV

Application: SE 19873068 A 19870806 (Local application)

Priority: LU 86547 A 19860807

Original IPC: A61K-7/06(A) A61K-31/505(B)

Current IPC: A61K-7/06(A) A61K-31/505(B)|SE 198703068 A (Update 198813 E)

Publication Date: 19880208

Language: SV

Priority: LU 86547 A 19860807

Derwent World Patents Index

© 2008 Derwent Information Ltd. All rights reserved.

Dialog® File Number 351 Accession Number 4315030

⑫ 公開特許公報 (A) 昭63-44512

⑬ Int.Cl.⁴
 A 61 K 7/06
 // C 07 D 239/50
 403/12

識別記号

序内整理番号
7430-4C

2 3 9

⑭ 公開 昭和63年(1988)2月25日

審査請求 未請求 発明の数 3 (全9頁)

⑮ 発明の名称 毛髪の成長を誘発および刺激しあつ毛髪の損失を減少する、ビリミジン誘導体に基づく組成物

⑯ 特願 昭62-198011

⑯ 出願 昭62(1987)8月7日

優先権主張 ⑮ 1986年8月7日 ⑯ ルクセンブルグ(LU)⑯ 86547

⑰ 発明者 ジャン-フランソワ・ フランス国エフー75004マリ・ブルバールモルラン 16
グロリエ ピス

⑱ 出願人 ローレル フランス国エフー75008マリ・リュロワヤル 14

⑲ 代理人 弁理士 小田島 平吉

明細書

1、発明の名称

毛髪の成長を誘発および刺激しあつ毛髪の損失を減少する、ビリミジン誘導体に基づく組成物

2、特許請求の範囲

1、毛髪の成長を誘発および刺激しあつ毛髪の損失を減少する、ビリミジン誘導体に基づく組成物であって、式(I)：



式中、

R₁は基-N₂を表わし、ここでR₁お

よびR₂は水素、低級アルキル、好ましくは1～4個の炭素原子を含有する低級アルキル、アルケニル、アルキルアリールまたはシクロアル

キル基であり、R₁およびR₂は、また、それらが結合する窒素原子と一緒にになって複素環、なかでも、アシリジニル、アセチジニル、ヒドロアシリジニル、ヒドロアセチジニル、オクタメチレンイミン、モルホリンおよびイー(低級アルキル)エビペラジニル基の中から選択される複素環を形成することができ、前記複素環は炭素原子上で1～3個の低級アルキル、ヒドロキシまたはアルコキシ基で置換されることが可能であり、基R₁は水素、低級アルキル、アルケニル、アルキルアルコキシ、シクロアルキル、アリール、アルキルアリール、アリールアルキル、アルキルアリールアルキル、アルコキシアリールアルキルまたはハロアリールアルキルの中から選択される。

に相当する化合物または化粧的もしくは製薬学的に許容されうる前記化合物と酸との付加塩類の少なくとも1種を、増粘された本質的に水性の媒質中に、前記媒質中の前記式(I)の化合物の溶解

限界に少なくとも等しい濃度で、含有することを特徴とする前記組成物。

2、前記増粘された水性媒質が前記式(I)の化合物の少なくとも一部分を粒子の形態で懸濁して含有するように、前記式(I)の化合物の濃度は前記溶限限界より高いことを特徴とする特許請求の範囲第1項記載の組成物。

3、式(I)の化合物の溶解しない部分は平均粒子サイズが8.0μより小さく、好ましくは2.0μより小さい粒子の形態で存在することを特徴とする特許請求の範囲第1または2項記載の組成物。

4、式(I)の化合物は微細な形態で存在することを特徴とする特許請求の範囲第1～3項のいずれかに記載の組成物。

5、式(I)の化合物は6-アミノ-1,2-ジヒドロ-1-ヒドロキシ-2-イミノ-4-ヒペリジノビリジンであることを特徴とする特許請求の範囲第1～4項のいずれかに記載の組成物。

6、式(I)の化合物は平均粒子サイズが5μ

9、増粘剤は、メタクリロイルエチルトリメチルアンモニウム、メタクリルアミドプロピルトリメチルアンモニウムおよびジメチルジアリルアンモニウム塩類から選択された水溶性モノマーの第四アンモニウム塩と、ラジカル経路により、グラフトしたヒドロキシアルキルセルロースのコポリマーおよび、光散乱により決定して20,000より大きい分子量をもつメタクリル酸ホモポリマー、メタクリル酸とC₁～C₄アルキルアクリレートまたはメタクリレート、アクリルアミド誘導体、マレイン酸、C₁～C₄アルキルモノマレート、N-ビニルビロリドンから選択されたモノマーとのコポリマー、およびエチレンと無水マレイン酸とのコポリマーの中から選択されるカルボン酸のアニオン性ポリマーのイオンの相互作用によって生ずる生成物の中から選択されることを特徴とする特許請求の範囲第8項に記載の組成物。

10、C₁～C₄低級アルコール、アルキレンジコール、アルキレンゴリコールエーテルおよびジアルキレンゴリコールエーテルの中から選択さ

より小さい粒子の形態で存在することを特徴とする特許請求の範囲第1～5項のいずれかに記載の組成物。

7、増粘剤は多官能性剤と架橋したポリアクリル酸の中から選択されることを特徴とする特許請求の範囲第1～6項のいずれかに記載の組成物。

8、増粘剤は、水溶性モノマーの第四級アンモニウム塩とグラフトしたセルロースまたはセルロース誘導体のコポリマーから成るカチオン性ポリマーおよびカルボン酸のアニオン性ポリマーから生ずる生成物から成り、前記カルボン酸のアニオン性ポリマーは、ジメチルホルムアミドまたはノタール中において、5%の濃度および30℃において、 3.0×10^{-3} Pa.s.に等しいかあるいはそれより低い絶対毛管粘度を有し、前記増粘剤は25℃において1%水溶液中で0.5Pa.s.に等しいかあるいはそれより大きいエップレヒトードレイク(Epprecht-Drage)粘度、モジュール3、を有することを特徴とする特許請求の範囲第1～6項のいずれかに記載の組成物。

れる溶媒を2.0%より少ない量で含有することを特徴とする特許請求の範囲第1～9項のいずれかに記載の組成物。

11、溶媒は1.0重量%より少ない比率で存在することを特徴とする特許請求の範囲第1～10項記載の組成物。

12、活性物質は組成物の合計重量に関して0.2～5重量%、好ましくは0.3～3重量%で存在することを特徴とする特許請求の範囲第1～11項のいずれかに記載の組成物。

13、増粘剤は組成物の合計重量に関して0.4～2重量%、好ましくは0.4～1.5重量%で存在することを特徴とする特許請求の範囲第1～12項のいずれかに記載の組成物。

14、医薬製品として、毛髪の損失を抑制し、かつ毛髪の成長を誘発および刺激するための処置において使用するための特許請求の範囲第1～3項のいずれかに記載の組成物。

15、特許請求の範囲第1～13項のいずれかに記載の組成物の少なくとも1種を頭皮または毛

髪に適用することを特許とする頭皮および毛髪を処置するための組成物。

16、毛髪の損失の抑制あるいは毛髪の成長の誘発または刺激に意図する医薬品の開発における特許請求の範囲第1～13項のいずれかに記載の組成物の使用。

3、発明の詳細な説明

本発明は、毛髪の生長を誘発および刺激し、かつ毛髪の損失を減少するための、ビリミジン誘導体類に基づく、新規な組成物に関する。

男性は1000, 000～150, 000本の毛髪の基本数を有し、そして50～100本/日の毛髪を通常失う。この基本数の維持は、本質的には、毛髪の寿命が毛髪のサイクルと呼ばれるサイクルに従い、その間に毛髪は形成し、生長しそして落として後、同一の毛囊中に現われる新しい部分と置換される。

毛髪のサイクルにおいて、3つの進級相が観察され、それらは再生相、退行相およびテロジエン相である。

る。

毛髪のサイクルは、多少顕著な脱毛に導きうる多くの因子に依存する。これらの因子のうちで、栄養の因子、内分泌の因子、神経の因子などを述べることができる。毛髪の異なるカテゴリーの変化はトリコグラム(trichogram)を用いて決定できる。

脱毛の影響を排除または減少することができ、ことに毛髪の成長を誘発または刺激することができる組成物は、多年のわたり化粧または製薬の工業において探求されてきた。

この目的で、化合物、例えば、6-アミノ-1, 2-ジヒドロ-1-ヒドロキシ-2-イミノ-4-ビペリジノピリシンおよびその誘導体類はすでに提案してきた。このような化合物は、ことに米国特許第4, 139, 619号に記載されている。

レチノイド(retinoid)類と上に列挙した化合物との組み合わせは、また、特許WO-A-83/02, 558号において提案されている。

再生相と呼ばれる第1相の間、毛髪は毛根帽において強い代謝活性に関連する活性成長期間を通過する。

退行相と呼ばれる第2相は、一時的であり、有糸分裂活性の低下によって特色づけられる。この期間の間、毛髪は変化を行い、毛髪は衰退し、そして皮膚における皮下押入は増大して浅くなる。

テロジエン相と呼ぶ最後の相は毛髪のための残りの期間に相当し、そして毛髪は新しく形成した再生毛髪によって押されて最後に落下する。

この一定の生理的再生のプロセスは、老化の間、自然の変化を行い、毛髪はより細くなり、そしてそのサイクルはより短くなる。

この生理的再生のプロセスが加速または混乱されるとき、すなわち、成長相がより短くなるとき、脱毛が生じ、テロジエン相への毛髪の以降はより速くなり、そして毛髪はより多い量で落下する。速続的成長サイクルは速続的に細くかつ漸進的により短い毛髪を生じ、これらの毛髪はゆっくりうぶ毛に転化される。この現象ははげに導くことがある。

6-アミノ-1, 2-ジヒドロ-1-ヒドロキシ-2-イミノ-4-ビペリジノピリシンに基づく開製物は、一般に、水、エチルアルコールおよびプロピレンガリコールまたはこれらの化合物の2種の混合物を含有する。しかしながら、このような組成物は、毛髪をワックス化(waxing)し、毛髪の重量を増加し、毛髪を油状にしかつ粘性にするという欠点を有する。この欠点は、反復した局部的適用後に、さらに増大する。このような組成物は毛髪の成長に関して効能を有するが、化粧的観点から完全には満足すべきものであることが立証されていない。

その上、活性物質を溶解した形態で存在させるために使用する溶媒は、高い比率で存在し、そして刺激を生ずることがある。

本発明によれば、これらの化合物を増粘した水性媒質中でそれらの溶解限界に少なくとも等しい濃度で使用することによって、毛髪の成長への作用を有するビリミジン類の効能を増加することが可能であることが発見された。

この組成物は毛髪の成長を誘発および刺激しかつ毛髪の損失を減少することに關して活性を有することが報道された。

とくに、効価は、活性物質のより低い投与量およびより低い頻度の適用において、従来の化合物の効能より大きいか、あるいはそれに少なくとも等しいことが認められた。

本発明による組成物は、皮膚を通る活性物質のよりすぐれた生物利用可能性に導く。

その上、これらの組成物は、とくに防腐安定性である。最後に、増粘した形態は、また、皮膚角質層に関するかぎり、すぐれた貯藏を可能とする。

その上、先行技術の組成物に比較して、本質的に水性である組成物は、刺激ではなく、グリース状でなく、そして毛髪をワックス化しないという利点を有する。

したがって、本発明の首題は、安定な増粘された形態のビリミジン誘導体に基づく組成物である。

本発明の他の首題は、以下の説明および実施例を読むと明らかとなるであろう。

一ピペラジニル基の中から選択される複素環を形成することができ、前記複素環は炭素原子上で1～3個の低級アルキル、ヒドロキシまたはアルコキシ基で置換されることが可能であり、

基R₂は水素、低級アルキル、アルケニル、アルキルアルコキシ、シクロアルキル、アリール、アルキルアリール、アリールアルキル、アルキルアリールアルキル、アルコキシアリールアルキルまたはハロアリールアルキルの中から選択される、

に相当する化合物または化粧的もしくは製薬学的に許容されうる前記化合物と競との付加塩類の少なくとも1種を、増粘された本質的に水性の基質中に、前記基質中の前記式(I)の化合物の溶解限界に少なくとも等しい濃度で、含有することを特徴とする。

一般式(I)において、アルキル基またはアルコキシ基は、好ましくは、1～4個の炭素原子を有し、アルキレン基は、好ましくは、2～5個の炭素原子を有し、そしてアリール基は好ましくは

毛髪の成長を誘発および刺激しかつ毛髪の損失を減少する、ビリミジン誘導体に基づく組成物は、式(I)：



式中、

R₂は基-N(R₃)₂を表わし、ここでR₃は

R₄

およびR₄は水素、低級アルキル、好ましくは1～4個の炭素原子を含有する低級アルキル、アルケニル、アルキルアリールまたはシクロアルキル基であり、R₃およびR₄は、また、それらが結合する炭素原子と一緒にになって複素環、なかでも、アブジニル、アベチジニル、ビロリジニル、ビペリジニル、ヘキサヒドロアゼビニル、ヘプタメチレンイミン、オクタメチレンイミン、モルホリンおよびイー(低級アルキル)

フェニルである。

好ましい実施態様において、式(I)の化合物の濃度は、増粘された水性媒質が式(I)の化合物の少なくとも一部分を粒子の形態で懸濁して含有するように、溶解限界より高い。

式(I)の化合物は、とくに粒子サイズが80μmより小さく、好ましくは20μmより小さく、よりとくに5μmより小さい形態で、懸濁している。

好ましい実施態様は、式(I)の化合物を最小化された形態で使用することから成る。

本発明に從い使用する活性物質は、好ましくは20μmより小さい、より好ましくは5μmより小さい平均直径を有する粒子が得られるまで、とくに、機械的粉碎中で乾燥状態で粉碎するか、あるいは空気流の微小化によって、得られた結晶質の粉末の形態である。

20%より少ない溶解、好ましくは1～10%の溶解を含有する媒質は、本発明に従って使用する本質的に水性の媒質と呼ぶ。

溶媒は低級アルコール、アルキレングリコール、アルキレングリコールエーテルおよびジアルキレングリコールエーテルの中から選択される。

式(I)の一層とくに好ましい化合物は、R₂が水素を表わし、そしてR₁が基



を表わし、R₃およびR₄がビペリジル環を形成する化合物、およびそれらの塩類、例えば、硫酸塩の中から選択される。

とくに好ましい化合物は、6-アミノ-1,2-ジヒドロ-1-ヒドロキシ-2-イミノ-4-ビペリジノビリジン(これはまた「Minoxidil」と呼ばれる)から成る。

0.4Pa_sより大きく、好ましくは1.5Pa_s、5~10Pa_sの粘度を有する該質は増粘された該質として好ましい。

水性無機質は、活性成分の粒子の凝聚を起こさない増粘剤を含有する。これらの増粘剤は、好

ましくは、メタクリロイルエチルトリメチルアンモニウム、メタクリラミドプロピルトリメチルアンモニウムおよびジメチルジアリルアンモニウム塩類から選択された水溶性モノマーの第四アンモニウム塩と、ラジカル基により、グラフトしたヒドロキシアルキセルロースのコポリマーの中から選択される。カルボン酸のアニオン性ポリマーは、光散乱により決定して20,000より大きい分子量をもつメタクリル酸ホモポリマー、メタクリル酸とC₁-C₄アルキルアクリレートまたはメタクリレート、アクリラミド誘導体、マレイン酸およびC₁-C₄アルキルモノマレート、N-ビニルビロリドンから選択されたモノマーとのコポリマー、およびエチレンと無水マレイン酸とのコポリマーの中から選択される。カチオン性ポリマーとカルボン酸のアニオン性ポリマーとの間の比は1:5~5:1である。

とくに好ましい増粘剤は、塩化ジアリルアンモニウムと、ラジカル基により、ヒドロキシエチルセルロースのコポリマーと、次のコポリマーと

ましくは、多官能性剤と架橋したポリアクリル酸の中から選択され、より好ましくは、グッドリッチ(GOODRICH)による名称「カルバポル(CARBAPOL)」の製品、例えば、カルバポル910、934、934P、940、941および1342の中から選択され、あるいは、水溶性モノマーの第四級アンモニウム塩とグラフトしたセルロースまたはセルロース誘導体のコポリマーから成るカチオン性ポリマーおよびカルボン酸のアニオン性ポリマーから生ずる増粘剤の中から選択され、前記カルボン酸のアニオン性ポリマーは、ジメチルホルムアミドまたはメタノール中において、5%の濃度および30℃において、3.0×10⁻²Pa_sに等しいかあるいはそれより低い絶対毛管粘度を有し、前記増粘剤は25℃において1%水溶液中で0.5Pa_sに等しいかあるいはそれより大きいエップレヒトードレイツ(Epprecht-Drege)粘度、モジュール3、を有する。

アニオン性ポリマーと反応させるカチオン性ポ

のイオン相互作用によって生ずる生成物、例えば、ナショナル・スター(NATIONAL STAR)により名称「セルクアト(CELQUAT)」L-2000またはH-1000で販売される製品の中から選択される：

メタクリル酸とメチルメタクリレートとのコポリマー、ジメチルホルムアミド中の5%の溶液中で30℃において決定して、1.5×10⁻²Pa_s程度の絶対毛管粘度を有する；

メタクリル酸とエチルモノマレートとのコポリマー、ジメチルホルムアミド中の5%の溶液中で30℃において決定して、1.3×10⁻²Pa_s程度の絶対毛管粘度を有する；

メタクリル酸とブチルメタクリレートとのコポリマー、エタノール中の5%の溶液中で決定して、1.0×10⁻²Pa_s程度の絶対毛管粘度を有する；または

メタクリル酸とマレイン酸とのコポリマー、ジメチルホルムアミド中の5%の溶液中で決定して、1.6×10⁻²Pa_s程度の絶対毛管粘度を有する。

本発明による式(I)の化合物は、組成物の合計重量に関して0.2~5重量%、好ましくは0.3~3重量%の比率で組成物中に存在する。

増粘剤は、組成物の合計重量に関して0.4~2重量%、好ましくは0.4~1.5重量%の比率で組成物中に存在する。

上に述べた比率の溶媒に加えて、これらの組成物は、必要に応じて、防腐剤、着色剤、アルキル化剤または酸性化剤および香料を含有することができる。

これらの組成物のpHは、4~9、好ましくは7~8.5の間で変化することができる。

とくに好ましい組成物は、0.4~1.5%の分子量3,000,000の架橋したポリアクリル酸、あるいは、塩化シリルジメチルアンモニウムと、ラジカル基断により、グラフトしたヒドロキシエチルセルロースのコポリマーおよびマタクリル酸/メチルメタクリレートのコポリマーを含有しかつ10モル%以下のエチルアルコールを含有する水中の0.3~3%の6-アミノ-1,

用することから成る。

本発明による方法は、とくに、毛髪または頭皮を、用語の化粧的意味において処置することができるかぎり、すなわち、それらが欠く物質をそれらに通用しかつそれらを美しくするかぎり、化粧的方法の特徴を有する。

さらに、本発明による方法は、生物学的機能および機械について作用を有するかぎり、治療的処置の特徴を有する。

次の実施例は、本発明を例示することを意図するが、本発明を限定しするものではない。

実施例1

次の組成をもつ懸濁媒質を調製する：

架橋したポリアクリル酸、分子量

=3,000,000、グット

リッヂから「カルボボル(CAR

BOPOL)934」で販売され

ている、

1.0g

2-ブトキシエタノール

4.5

2-アミノ-2-メチル-1-ブ

2-ジヒドロー-1-ヒドロキシ-2-イミノ-4-ビペリジノビリジンを含んでなる。

本発明による組成物は、増粘された媒質の中に、粉末の形態の式(I)の化合物(その粒子は上に定義した通りである)を、式(I)の化合物のすべてまたは一部が前記媒質中に溶解するために十分な比率で、溶解限界に少なくとも等しい濃度で、溶解しない粒子がこの媒質中に懸濁して残るよう、導入することによって調製することができる。

他の実施例は、式(I)の化合物の飽和溶液を調製し、そして上に定義した粒子の形態の式(I)の化合物の他の部分を導入して懸濁液を形成することから成る。

示した比率は、溶解した形態で、あるいは増粘された水性媒質中に懸濁した形態で、合計の組成物中に存在する式(I)の化合物の比率である。

個体の毛髪の損失を抑制するための処理法は、主として、脱毛区域における毛髪に、例えば、シャンプーで頭皮および毛髪を洗浄した後、あるいはシャンプー洗浄直後に、上に定義した組成物を適

ロバノール、十分量 pH 8.5

防腐剤、十分量

水、十分量 100.0g

次いで、3gの平均粒子直径4μmの微小化6-アミノ-1,2-ジヒドロー-1-ヒドロキシ-2-イミノ-4-ビペリジノビリジンをこの懸濁媒質に添加し、次いでこの懸濁液を3本ロールミルで均質化する。

この組成物の25°Cにおけるエップレヒトードレジイ(Epprecht-Drage)粘度、モジュール3.は7.2Pa.sである。

実施例2

次の組成をもつ懸濁媒質を調製する：

セルクアクト(Celquat)L

2.00 0.7gAS

50:50のメタクリル酸:メチ

ルメタクリレートのコポリマー 0.7gAS

エチルアルコール 1.0容量%

エチレンジアシン四酢酸 0.02

2-アミノ-2-メチル-1-ブ

ロバノール、十分量	pH 7.5	防腐剤、十分量	
防腐剤、十分量	100.0 g	水、十分量	100.0 g

次いで、3gの平均粒子直径4μmの微小化6-アミノ-1,2-ジヒドロ-1-ヒドロキシ-2-イミノ-4-ビペリジノピリジンをこの懸濁媒質に添加し、次いでこの懸濁液を3本ロールミルで均質化する。

この組成物の25°Cにおけるエップレヒトードレイジ(Epprecht-Drage)粘度、モジュール3、は2.15Pa.sである。

実施例3

次の組成をもつ懸濁媒質を調整する：

架橋したポリアクリル酸、分子量

=3,000,000、グット

リッチから「カルボボル(CAR

BOPOL)934」で販売され

ている、1.0g

プロビレングリコール 4.5

2-アミノ-2-メチル-1-ブ₈

ロバノール、十分量 pH 7

の媒質に添加し、次いでこの懸濁液を3本ロールミルで均質化する。

頭皮を3か月間処置した後、再生相の毛髪の数の有意の増加(30%程度)が観察される。

この組成物の25°Cにおけるエップレヒトードレイジ(Epprecht-Drage)粘度、モジュール3、は7.5Pa.sである。

実施例5

0.5gの平均粒子直径が2μmより小さい微小化6-アミノ-1,2-ジヒドロ-1-ヒドロキシ-2-イミノ-4-ビペリジノピリジンを実施例4の媒質に添加し、次いでこの懸濁液を3本ロールミルで均質化する。

前のように、再生相の毛髪の増加が観察される。

この組成物の25°Cにおけるエップレヒトードレイジ(Epprecht-Drage)粘度、モジュール3、は7.5Pa.sである。

防腐剤、十分量		防腐剤、十分量	
水、十分量	100.0 g	水、十分量	100.0 g

次いで、1gの平均粒子直径が2μmより小さい微小化6-アミノ-1,2-ジヒドロ-1-ヒドロキシ-2-イミノ-4-ビペリジノピリジンをこの懸濁媒質に添加し、次いでこの懸濁液を3本ロールミルで均質化する。

粒子の一部はこの媒質中に溶解し(ほぼ0.25g)、残りの部分は懸濁してとどまることが観察される。

この組成物を頭皮に3か月間1回/日の処置で適用すると、再生相の毛髪の数および密度の28%程度の有意の増加が観察される。

この組成物の25°Cにおけるエップレヒトードレイジ(Epprecht-Drage)粘度、モジュール3、は7.8Pa.sである。

実施例4

2gの平均粒子直径が2μmより小さい微小化6-アミノ-1,2-ジヒドロ-1-ヒドロキシ-2-イミノ-4-ビペリジノピリジンを実施例3

地方No. 6~15の実施例

実施例の番号	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
S-アミノ-1,2-ジヒドロ-1 -ヒドロキシ-2-イミノ-4-ビ ベリジノビリジン, g	0.5	2	2	1	1.5	3	1	1.5	0.5	0.3
架橋したポリアクリル酸, g 分子量=3,000,000 「カルボボール 934J」* 分子量=4,000,000 「カルボボール 940J」* 分子量=1,250,000 「カルボボール 941J」* 「カルボボール 1342J」* *グットリッチにより販売	0.5	1	1	1	1	1				1
エクノール, g プロビレングリコール, g		4.5			1.5					4.5
	4.5		4.5	8						

地方No. 6~15の実施例(続き)

実施例の番号	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
ジプロビレングリコール, g						1.8				
イアンポン (I a m p o n) 十分量, pH	7	8.5	8.5	7	7	7	7	7	7	7
防腐剤	十分量	十分量	十分量	十分量	十分量	十分量	十分量	十分量	十分量	十分量
水, 十分量, g	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
エップレヒトードレイジ (E p p r e c h t - D r a g e) 薄液, 25°C (P a . s)					10.2					
モジュール2									1.6	
モジュール3										
モジュール3	4.4	8.0	8.0	3.4		4.7	2.5	2.0		7.5

活性成分の粒子サイズ、 μ m

< 2	< 2	0	< 2	2	5 ~	6	0 ~	2	5 ~	6	0 ~	< 2	
3	0		8	0		6	0		8	0		8	0
